



10/19

skriptum

Kongressjournal

wmw Wiener Medizinische Wochenschrift



21. bis 23. November 2019, Salzburg Congress

47. Jahrestagung
der Österreichischen Diabetes Gesellschaft



Wissenschaftliche Leitung: **Univ.-Prof.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Alexandra Kautzky-Willer und
Ass. Prof.ⁱⁿ Priv.-Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Yvonne Winhofer-Stöckl**

10/19

Inhalt

brief der herausgeberinnen

2 Editorial

Alexandra Kautzky-Willer und Yvonne Winhofer-Stöckl, Wien

beiträge

4 Aktuelle Insulintherapie

Monika Lechleitner, Hochzirl-Natters

6 Ernährungsmedizin bei Typ-2-Diabetes

Helmut Nussbaumer, Burghausen, Deutschland

10 Use of Diabetes Technology

Carine de Beaufort, Luxemburg

11 Zirkadiane Aspekte der Ernährung in der Prävention von Adipositas und Typ-2-Diabetes mellitus

Anette E. Buyken, Paderborn, Deutschland

13 Wissenschaftliche Daten zu Psyche und Diabetes

Karl-Heinz Ladwig, München, Deutschland

14 Gallensäurestoffwechsel

Susanne Kaser, Innsbruck

15 Time in range – the new target?

Sabine Hofer, Innsbruck

12 Impressum

47. Jahrestagung der Österreichischen Diabetes Gesellschaft

21. bis 23. November 2019, Salzburg Congress



Willkommen in Salzburg!

Liebe Kolleginnen und Kollegen!

Die 47. Jahrestagung der Österreichischen Diabetesgesellschaft steht heuer unter dem Motto „Diabetes vernetzt: Technologien – Disziplinen – ÄrztInnen/PatientInnen – Forschung und Praxis“. Eine Leitlinien-basierte Therapie – dieses Jahr erschienen ja auch die neuen ÖDG-Leitlinien – ist nur durch ein gutes Netzwerk zwischen PatientInnen und deren betreuende Disziplinen möglich.

Dieses Netz besteht aus Ärztinnen und Ärzten, Diabetesberaterinnen und Diabetesberatern, ErnährungswissenschaftlerInnen und DiätologInnen sowie PsychologInnen. Darüber hinaus ist auch ein fachübergreifendes Denken bei den meisten unserer Patientinnen und Patienten notwendig, da sie neben der chronischen Hyperglykämie auch Herz-Kreislaufkrankungen, eine chronische Niereninsuffizienz oder gastroenterologische/hepatologische Entitäten aufweisen. Deshalb bedeutet für uns Fortbildung auf dem Gebiet der Diabetologie auch ein aktuelles Update anderer Fachgebiete und gemeinsame Handlungsempfehlungen.

Technologien sind aus der täglichen Praxis der Diabetologie nicht mehr wegzudenken. Von CGM-Sensoren, über Insulinpumpen bis hin zu Apps und Online-Plattformen. Nicht nur wir, sondern auch unsere PatientInnen bedienen sich immer mehr solcher Systeme. Hier heißt es Schritt halten und auf diesem Gebiet up to date bleiben.

Diese Entwicklung war 1969, im Gründungsjahr der ÖDG, nicht abzusehen. Umso mehr freuen wir uns, dass wir dieses Jahr das 50-jährige Jubiläum feiern dürfen und aus einem Kongress mit 50 TeilnehmerInnen (damaliger Präsident Prof. E. Deutsch) für viele ein Pflichttermin mit rund 1500 Diabetes-Interessierten gewachsen ist.

Aus dem täglichen ÄrztInnen/PatientInnen-Netzwerk haben sich einige besonders spannende Themen ergeben, da uns unsere PatientInnen immer wieder danach fragen und kontroverse Daten vorliegen: Ernährungstrends, Chronobiologie, der Dauerbrenner Diabetes & Psyche und wiederum das Thema Diabetes und Familie sind nur einige nennenswerte Themenbereiche, die Evidenz-basiert beleuchtet werden.

Forschung und Praxis: Die neuen Leitlinien stellen einen Höhepunkt des Jahres 2019 dar und werden auch anderen internationalen Leitlinien gegenübergestellt. Zudem soll die Wissenschaft ein wichtiger Fokus der ÖDG bleiben, weswegen wir uns auf die Präsentation neuer Daten aus der Österreichischen Diabetes-Forschung freuen und uns auf diesem Weg für die Einreichung zahlreicher Abstracts bedanken möchten. Wir können auf unsere Leistungen in Österreich stolz sein und müssen uns gemeinsam weiter für den Schwerpunkt Diabetes in der Forschungsförderung einsetzen!

Ihre

Univ.-Prof.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Alexandra Kautzky-Willer
Präsidentin der ÖDG

Assoz.-Prof.ⁱⁿ Priv.-Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Yvonne Winhofer-Stöckl
Erste Sekretärin der ÖDG



© MedUni Wien, Felicitas Matern

**UNIV.-PROF.^{IN} DR.^{IN}
ALEXANDRA KAUTZKY-
WILLER**

Präsidentin der ÖDG



© MedUni Wien, Felicitas Matern

**ASS. PROF.^{IN} PRIV.-DOZ.^{IN}
DR.^{IN} YVONNE WINHOFER-
STÖCKL**

Erste Sekretärin der ÖDG

Aktuelle Insulintherapie

Glykämische Kontrolle, Vermeiden diabetischer Akut- und Spätkomplikationen und Optimierung der Lebensqualität

Die aktuellen Leitlinienempfehlungen der Diabetesfachgesellschaften zur Insulintherapie bei Typ-1- und Typ-2-Diabetes nehmen Bezug zu Entwicklungen auf dem Gebiet der Insulinanaloga, Insulinpumpensystemen und Glukosesensoren, sowie zu den unterschiedlichen Insulintherapieformen, einschließlich Kombinationsmöglichkeiten und den entsprechenden Studienergebnissen [1, 2, 3].

Grundsätzlich stellt die Insulintherapie bei Typ-1-Diabetes mellitus eine lebensnotwendige Hormonersatztherapie dar, bei Typ-2-Diabetes besteht die Indikation zur Insulintherapie typischerweise im Stadium des Sekundärversagens einer Therapie mit oralen Antidiabetika, bei akuten Stoffwechsellentgleisungen, perioperativ oder bei schweren Erkrankungen, sowie bei Kontraindikationen gegenüber oralen Antidiabetika bzw. GLP-1-Analoga.

Kurzwirksame Insuline/ Insulinanaloga

Zur Insulintherapie stehen kurz- und langwirksame Insuline und Insulinanaloga zur Verfügung. Kurzwirksame Insulinanaloga (Lispro, Aspart, Glulisin) werden seit mehr als 20 Jahren in der Diabetestherapie eingesetzt. Von Vorteil gegenüber Normalinsulin sind der raschere Wirkeintritt und die geringere Wirkdauer der kurzwirksamen Insulinanaloga, die eine exaktere Anpassung der Therapie an den aktuellen Bedarf ermöglichen. Klinische Studien konnten vor allem auch eine deutlich geringere Rate an schweren und nächtlichen Hypoglykämien unter

kurzwirksamen Insulinanaloga gegenüber Normalinsulin aufzeigen [4]. Durch chemische Modifikationen kann der Wirkeintritt und die Wirkdauer kurzwirksamer Insulinanaloga weiter verkürzt werden. Für FASTER-Aspart wurde im Vergleich zu Insulin Aspart eine Reduktion der 1-Stundenpostprandialen Blutzuckerwerte und eine niedrigere Rate an schweren und durch Blutzuckermessungen erfasste Hypoglykämien beschrieben.

Langwirksame Insulinanaloga

Langwirksame Insulinanaloga (Insulin Glargin U 100, Insulin Detemir) weisen im Vergleich zu NPH Insulin eine flachere Wirkkurve und längere Wirkdauer auf. Die sogenannten Basalinsulinanaloga der zweiten Generation, Insulin Glargin U 300 und Insulin Degludec, beruhen auf chemischen Modifikationen von Insulin Glargin und Insulin Detemir. Die lange Wirkdauer wird bei Insulin Glargin U 300 durch die höhere Wirkstoffkonzentration und damit verzögerte Freisetzung aus einer im Vergleich zu Insulin Glargin U 100 kleineren subkutanen Präzipitationsoberfläche erklärt. Die lange Wirkdauer von Insulin Degludec beruht auf einer verzögerten Freisetzung des zugrundeliegenden Insulin Detemir-Moleküls aus einer kettenähnlichen Multihexamerbildung. Die Wirkdauer von Insulin Glargin U 300 beträgt über 30 Stunden, die Wirkdauer von Insulin Degludec rund 40 Stunden. Die lange Wirkdauer und flache Wirkkurve der Basalinsulinanaloga der zweiten Generation ermöglichen eine Reduktion der Injektions-

häufigkeit des basalen Insulins auf einmal täglich und eine größere Flexibilität in der Wahl des Injektionszeitpunktes [5].

Für beide Basalinsulinanaloga liegen Studienergebnisse zu Typ-1- und Typ-2-Diabetes vor, die eine insgesamt niedrigere Hypoglykämierate gegenüber der Standardtherapie mit Insulin Glargin U 100 belegen. Analysen der DEVOTE-Studien-Reihe (Vergleich Insulin Degludec mit Insulin Glargin U 100) konnten für die Gesamtpopulation und damit für beide Studienarme aufzeigen, dass eine signifikante Assoziation zwischen der Variabilität der Nüchternblutzuckerwerte und dem Risiko für schwere Hypoglykämien, sowie kardiovaskulären Ereignissen und der Gesamtmortalität besteht [6].

Funktionelle Insulintherapie

In Bezug auf das Therapieregime stellt die funktionelle Insulintherapie in Form der Basis-Bolus-Variante bzw. einer Insulinpumpentherapie den Goldstandard in der Behandlung des Typ-1-Diabetes dar. Generell liegt der Insulintagesbedarf bei normalgewichtigen erwachsenen Patienten mit neu-diagnostiziertem Typ-1-Diabetes bei insgesamt rund 0,4–1 E/kg Körpergewicht, der Anteil des basalen Insulins beträgt rund 40–50%, der Anteil des prandialen Insulins rund 50–60%. Der Einsatz von Glukosesensoren erleichtert die Anpassung der Insulindosierung und ermöglicht eine Verbesserung der glykämischen Kontrolle bei Reduktion des Hypoglykämierisikos.

Basalinsulin unterstützte orale Therapie (BOT)

Bei Typ-2-Diabetes kommt häufig im Rahmen einer initialen Insulinisierung die Basalinsulin-unterstützte orale Therapie (BOT) zum Einsatz. Dabei erfolgt eine Erweiterung der Therapie mit oralen Antidiabetika durch ein langwirksames Insulin (NPH-Insulin, langwirksames Insulinanalogon, Basalinsulinanalogon der zweiten Generation), als Startdosis werden 0,1 E/kg KG bzw. 6–10 E Basalinsulin empfohlen. Die Anpassung der Insulindosierung

Zur Person



Prim.^a Univ.-Prof.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Monika Lechleitner
Landeskrankenhaus Hochzirl-Natters
6170 Zirl
E-Mail: monika.lechleitner@tirol-kliniken.at

erfolgt anhand der Nüchternblutzuckerwerte. Als Variante gilt die Mischinsulin-unterstützte orale Therapie (MOT).

Die Wahl der entsprechenden Therapieform wird von patientenspezifischen Faktoren, wie den Mahlzeitenfrequenzen, mitbestimmt. Eine weitere Variante der Insulintherapie bei Typ-2-Diabetes ist die Kombination eines GLP-1 Analogons mit einem Basalinsulin. Als Vorteile dieser Kombination werden die günstigen Gewichtseffekte und das niedrige Hypoglykämierisiko beschrieben. In der LEADER Studien die signifikante günstige kardiovaskuläre Effekte für Liraglutid bestätigen konnte, waren 43 % der Patienten unter Insulintherapie [7].

Einzelstudien und Meta-Analysen zeigen auf, dass die Kombination von oralen Antidiabetika und Insulin bei Typ-2-Diabetes zu einer bis zu 40%igen Einsparung des Insulinbedarfs gegenüber der alleinigen Insulintherapie führt. Im Sinne der Reduktion der Insulinresistenz und der günstigen Gewichtseffekte sollte Metformin bei jeder Form der Insulintherapie bei Typ-2-Diabetes beibehalten werden. Unter der Kombination von Insulin mit SGLT-2 Inhibitoren und Metformin wurde bei schlecht eingestellten Typ-2-Diabetikern neben einer Verbesserung der Blutzuckerkontrolle ein günstiger Effekt auf das Körpergewicht erreicht. In der EMPAREG Studie, die signifikante vorteilhafte kardiovaskuläre Effekte für Empagliflozin bestätigte, waren rund 40 % der Patienten auch mit Insulin behandelt [8]. Als seltene Komplikation einer Therapie mit SGLT-2 Inhibitoren ist – vor allem bei prädispo-

nierenden Faktoren, wie Insulinmangel und akuten Erkrankungen – das mögliche Auftreten einer normoglykämischen Ketoazidose zu beachten [9].

Die konventionelle Insulintherapie bzw. eine Kombination von langwirksamen Insulinen/Insulinanaloga mit kurzwirksame Insulinen/Insulinanaloga (Basis-Bolus-Therapie) stehen als Therapieerweiterung bei Nicht-Erreichen der glykämischen Zielwerte unter BOT- bzw. MOT-Therapie zur Verfügung. Bei der konventionellen Insulintherapie werden Mischinsuline in einer durchschnittlichen Tagesdosis von 0,5–1,0 E/kg KG eingesetzt, 2/3 der Tagesdosis werden am Morgen und 1/3 am Abend verabreicht. Eine weitere Variante ist die ein- bis dreimal tägliche Gabe eines Mischinsulins aus NPH-Insulin und kurzwirksamen Insulinanaloga. Titrationsschemata erleichtern dabei die Anpassung der Insulindosis an die aktuelle Situation (Blutzuckerwerte, Mahlzeiten).

Fazit

Die unterschiedlichen Insuline und Varianten der Insulintherapie gestatten eine Anpassung des Behandlungsregims an die individuellen Bedürfnisse des Patienten. Ein wichtiges Behandlungsziel ist, neben der glykämischen Kontrolle und dem Vermeiden diabetischer Akut- und Spätkomplikationen, eine Optimierung der Lebensqualität der Patienten. Als Voraussetzung für eine erfolgreiche Insulintherapie gilt die entsprechende Einschulung der Diabetiker selbst, gegebenenfalls des Betreuungsumfelds, einschließlich der

Technik der Insulininjektion, der Glukosekontrollen und der Informationen über das Hypoglykämierisiko bei inadäquater Insulindosierung. ■

LITERATUR

- American Diabetes Association (2019)** Pharmacological approaches to glycemic treatment: standards of medical care in diabetes – 2019. *Diabetes Care* 42 (Suppl 1):S90-S102.
- Lechleitner M, Kaser S, Hoppichler F, et al (2019)** [Diagnosis and insulin therapy of type 1 diabetes mellitus (Update 2019)]. *Wien Klin Wochenschr* 131 (Suppl 1):77-84.
- Lechleitner M, Clodi M, Abrahamian H, et al (2019)** [Insulin therapy of type 2 diabetes mellitus (Update 2019)]. *Wien Klin Wochenschr* 131 (Suppl 1):39-46.
- Mathieu C, Gillard P, Benhalima K (2017)** Insulin analogues in type 1 diabetes mellitus: getting better all the time. *Nat Rev Endocrinol* 13:385-399.
- Cheng A, Harris S, Giorgino F, et al (2019)** Similar glycaemic control and less hypoglycaemia during active titration after insulin initiation with Gla-300 vs IDeg-100: a subanalysis of the BRIGHT study. *Diabetes Obes Metab* 2019, doi: 10.1111/dom.13901. [Epub ahead of print].
- Zinman B, Marso SP, Poulter NR, et al (2018)** Day-to-day fasting glycaemic variability in DEVOTE: association with severe hypoglycaemia and cardiovascular outcomes (DEVOTE 2). *Diabetologia* 61:48-57.
- Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al (2016)** LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcome in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 375:311-322.
- Rosenstock J, Jelaska A, Zeller C, et al (2015)** EMPA-REG BASALTM trial investigators. Impact of empagliflozin added on to basal insulin in type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin: a 78-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 17:936-948.
- Filippas-Ntekouan S, Filippatos TD, Elisaf MS (2018)** SGLT2 inhibitors: are they safe? *Postgrad Med* 130:72-82.

VERANSTALTUNGSHINWEIS

Satellitensymposium im Rahmen der 47. ÖDG Jahrestagung 2019

Wann: Freitag, 22. November 2019, 12.30 – 14.00 Uhr

Wo: Papagenosaal

Thema:

Patientenzentriertes interdisziplinäres Diabetesmanagement

Vorsitz: S. Kaser, Innsbruck

Vorträge:

Antidiabetische Therapie – Blutzuckermanagement nur noch ein Nebenschauplatz?

– PRO – CV Schutz ist Trumpf
Hannes Alber, Klagenfurt

– CONTRA – BZ Management bleibt der Schlüssel in der Diabetologie
Peter Fasching, Wien

Update Kardiometabolisches Syndrom – Die Herausforderung des 21. Jahrhunderts
C. Schneider, Köln



Ernährungsmedizin bei Typ-2-Diabetes

Welche Empfehlungen sind noch zeitgemäß?

Bei insulinresistentem Typ-2-DM den Blutzucker mittels insulinotropen oralen Antidiabetika bzw. Insulin zu senken, wird einer zeitgemäßen Diabetes Therapie keinesfalls gerecht. Die Fokussierung auf eine reine Verbesserung des HbA1c-Wertes, ohne Lebensstilintervention, bietet keinen Überlebensvorteil.

Darin besteht kein Zweifel, eine reduzierte Kohlenhydrataufnahme lässt den Blutzucker (BZ) deutlich geringer ansteigen als die frühere Empfehlung bis zu 60 Energieprozent davon zu verzehren. Obwohl bereits 2005 in den Diabetes-Ernährungs-Leitlinien [1] keine Evidenz für diese hohe Zufuhrmenge festgemacht werden konnte, sondern sich die Empfehlung lediglich aus der damals üblichen Fett- und Proteinbegrenzung ableitete, wird die Quelle aktuell noch immer zitiert [2]. Eine reichliche Kohlenhydratzufuhr resultiert nicht nur in höheren postprandialen BZ Werten, sondern erfordert zudem eine Steigerung BZ senkender Medikamente. Es gibt keine allgemein gültige Diabetes-Ernährungsintervention, die all den unterschiedlichen Diabetesformen gerecht wird. Dieser Artikel informiert praxisnah über die ernährungsmedizinische Behandlung von insulinresistenten, übergewichtigen bzw. adipösen Menschen mit Typ-2-DM – dem Großteil der Betroffenen.

Natürlich ist es einfacher, die erhöhte Blutglukose weg zu „spritzen“ als mittels Lebensstilintervention zu senken. Health Care Provider sollten sich jedoch ebenso wie die Betroffenen selbst fragen: „Wo habe ich denn meinen Blutzucker hin gespritzt, wenn zwei Stunden postprandial die Glukose wieder im Zielbereich liegt?“ Die Antwort ist denkbar einfach, der Zucker hat sich nicht in Luft aufgelöst, sondern findet sich häufig in Form von ektopen Fetteinlagerungen in der Leber und ihren Nachbarorganen wieder. Es gilt somit, den nicht alkoholischen Fettleber-Erkrankungen (NAFLD) sowie einem zielführenden Gewichtsmanagement mehr Aufmerksamkeit zu schenken, um die Insulinresistenz zu durchbrechen [3, 4, 5].

Kohlenhydrate [6, 7, 8, 9]

„Essen Sie reichlich Kohlenhydrate (KH) aus Brot, Kartoffeln, Reis oder Nudeln – am besten zu jeder Mahlzeit, denn sie sind unsere wichtigsten Energielieferanten“, heißt es da in Ernährungsempfehlungen für Menschen mit Typ-2-DM. Oder: „Verzehren Sie viele stärkereiche Lebensmittel, da die Stärke erst zu Glukose abgebaut werden muss, wird sie Ihren Blutzuckerspiegel nur ganz langsam steigern.“

Nur was, wenn die gewonnene Energie zwecks Bewegungsmangel nicht mehr verbrannt wird bzw. die stärkehaltigen Salzkartoffeln die Blutglukose doch rasch anfluten lassen? Eine Körperfettzunahme – nicht nur in der Leber – ist die zwingende Konsequenz und die Insulinresistenz wird weiter verstärkt.

Kohlenhydrat-Empfehlung: praxisnah und zeitgemäß

- Dort, wo früher die KH Zufuhrempfehlung begann (bei mind. 45 Energieprozent), sollte heute die Aufnahme für insulinresistente Menschen enden [10].
- Stärke hat dieselbe glykämische Wirkung wie Zucker. Ein Maß für die adäquate Aufnahmemenge, stellt die BZ Messung 2 h nach der Mahlzeit dar. Liegt die Blutglukose ohne insulinotrope Medikamentengabe/Insulin über dem individuell festgelegten Zielwert von 140 bis ca. 180 mg/dl, so wurden zumeist mehr KH konsumiert als der Körper in der Lage ist zu verstoffwechseln.
- Wird Vollkornmehl fein vermahlen, so liegt durch die aufgebrochenen Randschichten die Stärke (= Glukose) frei und erhöht den Blutzuckerspiegel vergleichbar wie Weißmehl [6].

Geeignete Lebensmittel: Roggen- oder Haferbrote aus ganzem/grob geschrotetem Korn, Eiweißbrote (Vorteil: hoher Ballaststoffanteil, sehr leicht zu kauen – Geriatrie!); kernige Haferflocken; Linsen, Erbsen, Bohnen; Nudeln mit reduziertem Kohlenhydratanteil (meist aus Leinmehl oder Hülsenfrüchten hergestellt); Beeren (auch tiefgekühlt), Grapefruit; ganze gekochte Körner wie z.B. Buchweizen, Quinoa oder Amaranth; Schokolade mit mind. 85 % Kakaoanteil. Erythrit und Stevia als Zucker-/Süßstoffersatz.

Zur Person



© Matzelberger

Helmut Nussbaumer, MSc.

Diabeteszentrum Burghausen
Akademische Lehrpraxis der Ludwig-Maximilians-Universität München
Robert-Koch-Straße 26
84489 Burghausen
Deutschland
E-Mail: info@diabetesernaehrung.com

Eiweiß [6, 7, 8, 9]

„Zuviel Eiweiß schädigt die Nieren!“ Auch diese Behauptung kann gegenwärtig nicht mehr gehalten werden. Sie wurde damals mit dem Anstieg des Filtrationsdrucks aufgestellt und als möglicherweise gefährlich interpretiert. Heute wird die Zunahme der Filtrationsrate als physiologisch-adaptiver Prozess der Nieren gesehen und nicht länger mit unerwünschten Folgen vergesellschaftet [11].

Selbst bei bestehender diabetischer Nephropathie liegen die Zufuhrempfehlungen bei 0,8 Gramm/kg Körpergewicht und streng eiweißarme Kostformen gelten als obsolet, da eine katabole Stoffwechsellage dringend vermieden werden muss.

Eiweiß-Empfehlung: praxisnah und zeitgemäß

- Die Eiweißzufuhr bei einer Kohlenhydratreduktion zu steigern, ist unerlässlich. Hierbei erscheint es sinnvoll, pflanzlichen Proteinquellen, nicht nur aus Nachhaltigkeitsgründen, den Vorzug zu geben.
- Bei erhöhter Proteinzufuhr sollte parallel die Trinkmenge gesteigert werden.
- Eine Steigerung der Proteinzufuhr begünstigt [12]:
 - Diabetes- und Blutdruckeinstellung,
 - Gewichtsmanagement, Sättigung und Thermogenese,
 - Lipide und Entzündungsprozesse,
 - Erhalt der Muskelmasse.

Geeignete Lebensmittel: Hülsenfrüchte, Soja; Nüsse; Topfen; Sauermilchprodukte, wie Naturjoghurt (z. B. 3,8 % Fett), Buttermilch, Kefir; Käse; Eier; Fisch; Fleisch (insbesondere Hähnchen/Pute). Verarbeitete Fleisch- und Wurstwaren (inkl. Schinken) sollten möglichst vermieden werden, da sich neben anderen Inhaltsstoffen vor allem das Nitritpökelsalz negativ auswirken kann. Kalter Bratenaufschnitt kann eine Nitritpökelsalz freie Alternative zu Schinken sein.

Fett [6, 7, 8, 9]

„Fett macht Fett!“ Unter diesem Motto wurde die letzten Jahrzehnte zur strikten Fettbegrenzung geraten – der gewünschte Effekt blieb aus – da vermehrt zu KH gegriffen wurde! Um messbare Erfolge in der Ernährungstherapie des Typ-2-DM zu erzielen, empfiehlt die Amerikanische Diabetes Gesellschaft mittlerweile:

- eine Low-Carb-Ernährung,
- eine traditionelle (low-carb) mediterrane Kost, wie in den 60er Jahren auf Kreta üblich oder
- den Einsatz von Formuladiäten, die ebenfalls geringe Mengen an KH aufweisen,

jeweils mit dem Ziel, die Kalorien zu reduzieren, den Insulinspiegel niedrig zu halten und die Gewichtsabnahme zu fördern. Von einer Low-Fat-Ernährungsempfehlung haben sich die Guidelines inzwischen distanziert. Aktuelle Studiendaten geben zudem Anlass, diese Empfehlungen auch als diätetische Intervention bei NAFLD einzusetzen. Eine Presseaussendung der ÖDG vom Juni 2019 bestätigt die Empfehlungen zur deutlichen KH Reduktion bei Typ-2-DM [https://www.oedg.at/1906_PR_ernaehrung.html].

Fett-Empfehlung: praxisnah und zeitgemäß

- Pflanzliche Fette sollten bevorzugt werden.
- Nicht alle gesättigten Fette sind gleichermaßen ungünstig. Insbesondere Milchfett schneidet hinsichtlich des Typ-2-DM durchaus positiv ab.
- Cholesterin stellt keinen bedenklichen Nährstoff mehr dar [17].
- Dem Aspekt, dass Fett wesentlich zur Sättigung beiträgt, wurde lange Zeit nicht genügend Rechnung getragen. Die Sättigung ist wichtig, um längere Esspausen zwischen den Mahlzeiten zu garantieren (Intervallfasten).
- Insbesondere wenn KH durch Fette ersetzt werden, dienen gesättigte Fette zur Energieversorgung.

Geeignete Lebensmittel: Alle Pflanzenöle (besonders Olivenöl), vegetarische Aufstriche auf Pflanzenölbasis (ohne Palmfett); Oliven; Nüsse jeglicher Art; Mohn; Milchfette (Käse, Obers, Butter); Schokolade > 85 % Kakaoanteil; Avocado (Nachhaltigkeit?)

Alle aufgewiesenen Lebensmittel sollten **stets mit reichlich Gemüse und Salaten der Saison** ergänzt werden. Als Getränk kann primär Wasser/Mineralwasser (mit Zitrone, Minze, Ingwer...), ungesüßter Tee und Kaffee empfohlen werden. Moderate Mengen Wein wirken günstiger als Bier oder Hochprozentiges. Da sich die Studienlage bezüglich negativen Auswirkungen von Süßstoffen – hinsichtlich des Mikrobioms, der GLP-1 Wirkung bzw. des KHK-Risikos häuft – sollte eine Empfehlung besonders sorgfältig getroffen werden [13, 14, 15].

Fazit

Eine Lebensstilintervention, welche neben Beratung, Sport und Nichtrauchen vor allem die Ernährung im Fokus hat, bildet die Behandlungsgrundlage des insulinresistenten Typ-2-DM.

Bestimmten Lebensmitteln, Ernährungsstilen bzw. Ernährungsmustern kommt eine wesentlich größere Bedeutung zu als der Aufnahme einzelner Nährstoffe [16, 17, 18, 19]. Der Einfluss der Nahrung auf chronische Erkrankungen wird erst seit wenigen Jahrzehnten untersucht, und die Anwendung wissenschaftlicher Methoden etablierte sich zunehmend in den letzten 20 Jahren. Viele Empfehlungen, die früher als richtig angesehen wurden, gelten heute als überholt. Es ist an der Zeit, weg von einzelnen Nährstofftheorien hin zu konkreten Ernährungsmustern, Lebensmitteln und Lebensmittelgruppen zu beraten und die neueste verfügbare Evidenz zu berücksichtigen. ■

LITERATUR

- Toeller M (2005)** Evidenz der Ernährung in der Therapie und Prävention des Diabetes mellitus. *Aktuelle Ernährungsmedizin* 30(4):197-203.
- Fiederling U (2019)** Ernährung bei Diabetes. *Ernährung & Medizin*, Thieme 2019;34:131-136.
- Gaggini M, Saponaro C, Gastaldelli A (2015)** Not all fats are created equal: adipose vs. ectopic fat, implication in cardiometabolic diseases. *Horm Mol Biol Clin Investig* 22(1):7-18.
- Walker GE, Marzullo P, Ricotti R, et al (2014)** The pathophysiology of abdominal adipose tissue depots in health and disease. *Horm Mol Biol Clin Investig* 19(1):57-74.
- Mahfood HT, Hamdeh S, Kanmanthareddy A, et al. (2017)** Nonalcoholic fatty liver disease and the risk of clinical cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr* 11 (Suppl 1): S209-S216.
- Nussbaumer H (2019)** Ernährungsempfehlungen bei Typ-2-Diabetes – für Diabetesberatung und -schulung. Berlin, Heidelberg, Springer, Print ISBN 978-3-662-57807-0.
- American Diabetes Association (2019)** Lifestyle Management: Standards of Medical Care in Diabetes—2019. *Diabetes Care* 42(Suppl 1):S46-S60.
- Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al (2018)** Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 41(12):2669-2701.
- Koloverou E, Panagiotakos DB (2016)** Macronutrient Composition and Management of Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus (NIDDM): A New Paradigm for Individualized Nutritional Therapy in Diabetes Patients. *Rev Diabet Stud* 13(1):6-16.
- Govers E, Slof E, Verkoelen H, et al (2015)** Guideline for the Management of Insulin Resistance. *Int J Endocrinol Metab Disord* 1(4): doi <http://dx.doi.org/10.16966/2380-548X.115>.
- Keller U (2011)** Nahrungsproteine bei Adipositas und Diabetes. *Schweizer Zeitschrift für Ernährungsmedizin* 3(11): 29.
- Hamdy O, Horton ES (2011)** Protein content in diabetes nutrition plan. *Curr Diab Rep* 11(2):111-119.
- Azad MB, Abou-Setta AM, Chauhan BF, et al (2017)** Nonnutritive sweeteners and cardiometabolic health: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and prospective cohort studies. *CMAJ* 189(28): E929-E939.
- Young R, Isaacs NJ, Schober G, et al (2017)** Impact of artificial sweeteners on glycemic control in healthy humans. Oral Presentation # 193. EASD-Kongress Lissabon.
- Suez J, Korem T, Zeevi D, et al (2014)** Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota. *Nature* 514(7521):181-186.
- Nussbaumer H (2018)** Evidenzbasierte Ernährungsempfehlungen bei Typ-2-Diabetes 2017 – Daten eines systematischen PubMed Reviews. *Diabetologie und Stoffwechsel* 13(S 01): 28-28.
- Lechner K, Parhofer K (2016)** So steuern Sie das Essverhalten Ihrer Patienten in die richtige Richtung. Paradigmenwechsel bei den Ernährungsempfehlungen. *MMW – Fortschritte der Medizin* 158 (7):41-46.
- Mozafrarian D (2016)** Dietary and Policy Priorities for Cardiovascular Disease, Diabetes, and Obesity: A Comprehensive Review. *Circulation* 133(2):187-225.
- Wheeler ML, Dunbar SA, Jaacks LM, et al. (2012)** Macronutrients, food groups, and eating patterns in the management of diabetes: a systematic review of the literature, 2010. *Diabetes care* 35(2):434-445.

VERANSTALTUNGSHINWEIS

Satellitensymposium im Rahmen der 47. ÖDG Jahrestagung 2019

Wann: Freitag, 22. November 2019 , 8.30 – 10.00 Uhr

Wo: Mozartsaal

Thema:

Dapagliflozin – eine Therapie, die zu Herzen geht

Vorsitz: Martin Clodi, Linz

Vorträge:

Real World Daten aus Österreich – Das CARE Projekt.
Harald Stingl, Melk

Die Niere im Fokus in der T2D Therapie
Bruno Watschinger, Wien

Dapagliflozin eine Herzinsuffizienz Therapie von morgen? CV Outcome-Daten
Hannes Alber, Klagenfurt



Use of Diabetes Technology

Families daily life using technology in diabetes treatment

Type 1 diabetes management is a 24/7 job. Eating, moving, stress, intercurrent infections, all these aspects of daily life need to be considered within the daily diabetes management of children, adolescents or adults with type 1 diabetes.

This necessitates multiple glucose controls and multiple injections each day, without any holiday. It requests an intensive education and continuing support by multidisciplinary teams [1]. Near normoglycaemia is a prerequisite to prevent acute and late chronic micro- and macrovascular complications [2]. The development of continuous subcutaneous insulin infusion pumps (CSII), continuous glucose monitoring (CGM) and algorithms to steer the insulin administration based on CGM (semi closed loop system), have changed the landscape. The use of CSII and CGM have both resulted in more time in glucose target, less hypoglycemia and a reduction in chronic complications [3]. The semi closed loop may lead to further metabolic improvement [4]. It is important to consider what impact all new technology has on daily life of the user and its family. The expectation of the potential user is vital. Size, visibility and potential technical failure are reported as negative points. More time in glucose target, less glucose variability, less burden of disease and improved quality of life are the positive effects [5]. Only short acting insulin is an advantage and a disadvantage, with the better prediction of insulin effect, and - due to catheter or technical failure - a fast development of insulin deficiency. For different age groups and different technologies, challenges will

vary and without the illusion of being exhaustive some of these are discussed.

Preschoolers

Current guidelines advise the use CGM/CSII as first line treatment in preschool children, based on age specific characteristics. [6]. The use of pumps has changed quality of life perception. Overnight periods are covered with a reduced risk of over/underdosing, less injections and quick adjustments. Reduction of hypoglycaemia fear is still undetermined, when either CGM or pumps are used and needs further study [7]. Parents of children, aged 1-7 years with a semi closed loop system, report less disease burden and improved quality of sleep [8]. The use of technology needs training of day care personnel, babysitters and the extended family, looking after the child. Despite the easier continuous monitoring, the increase in information and potential alarms may create more stress and fear. As the preschooler is dependent on the support of the adult, education of the micro and macro environment of the child is essential for an optimal implementation.

School children

An increased number of children with T1DM will attend schools and the use of technology in this age group is increasing in some part of world. Children can attend more than 30 hours at school, post school care, or extra curricular activities. Diabetes management may be easier with CGM

and pump therapy, but it still needs support of adults. Once again alerts and alarms may be important to prevent acute complications, but they may be perceived as stressful, annoying and disturbing. Communication and education of a reference person at the school/sport will be a prerequisite for successful continuous care and outcome (Bratina et al).

Adolescents

Adolescence is a period of multiple biological and psychosocial changes. The peer group will replace the parents as reference. The presence of visible device as constant proof of diabetes may have a negative impact. Continuous information on glucose variability and potential alarms may cause further frustration and lead to reduced use of the technical tools. On the positive side, quick insulin administration, no need to perform a fingerstick and real information may ensure better care and appropriate treatment modifications. Alarms are rarely appreciated and alarm fatigue may occur. Alarms in school setting may be perceived as disrupting and without appropriate education and communication with the school, lead to negative reactions. Use of technology during adolescence will only be effective if supported and used by the person with diabetes.

In conclusion

The use of diabetes technology may improve the achievement of diabetes treatment targets, reduce hypoglycemia and diabetes management burden.

Reliable devices, and continuous education/discussion on optimal use of the devices with the child and his/her family are a prerequisite for general improved outcome.

Recent data suggest that better metabolic outcome is observed. It will be important to evaluate the best way to reduce the burden, workload and impact of the disease and different treatment approaches on the child and its family. ■

Correspondence



Prof. Dr. Carine De Beaufort
Clinique Pédiatrique Luxembourg
4, rue Barblé
1210 Luxembourg
Luxembourg
E-Mail: bcschim@pt.lu

REFERENCES

1. Phelan H, Lange K, Cengiz E, et al (2018) ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetes education in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 19 (Suppl 27):75-83.
2. Donaghue KC, Marcovecchio ML, Wadwa RP, et al (2018) ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Microvascular and macrovascular complications in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 19 (Suppl 27):262-274.
3. Sherr JL, Tauschmann M, Battelino T, et al (2018) ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetes technologies. *Pediatr Diabetes* 19 (Suppl 27):302-325.
4. Tauschmann M, Allen JM, Nagl K, et al (2019) Home Use of Day-and-Night Hybrid Closed-Loop Insulin Delivery in Very Young Children: A Multicenter, 3-Week, Randomized Trial. *Diabetes Care* 42(4):594-600.
5. Barnard KD, Pinsker JE, Oliver N, et al (2015) Future artificial pancreas technology for type 1 diabetes: what do users want? *Diabetes Technol Ther* 17(5):311-315.
6. Sundberg F, Barnard K, Cato A, et al (2017) ISPAD Guidelines. Managing diabetes in preschool children. *Pediatr Diabetes* 18(7):499-517.
7. Van Name MA, Hilliard ME, Boyle CT, et al (2018) Nighttime is the worst time: Parental fear of hypoglycemia in young children with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 19(1):114-120.
8. Musolino G, Dovc K, Boughton CK, et al (2019) Reduced burden of diabetes and improved quality of life: Experiences from unrestricted day-and-night hybrid closed-loop use in very young children with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 20(6):794-799.
9. Bratina N, Forsander G, Annan F, et al (2018) ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Management and support of children and adolescents with type 1 diabetes in school. *Pediatr Diabetes* 19 (Suppl 27):287-301.

Anette E. Buyken, Paderborn, Deutschland

Zirkadiane Aspekte der Ernährung in der Prävention von Adipositas und Typ-2-Diabetes mellitus

Hinweise für ungünstigeren Effekt von Kohlenhydraten am Abend versus am Morgen

Grundlegende Stoffwechselprozesse beim Menschen unterliegen einer zirkadianen Rhythmik [1]. Beobachtungs- [2] und Interventionsstudien [3] liefern Hinweise auf eine ätiologische Relevanz des Mahlzeitentimings für die Entstehung kardio-metabolischer Erkrankungen. Somit ist es nicht nur wichtig, *was* wir essen, sondern auch *wann* wir dies tun. Dabei wird der Tagesrhythmus von etwa 24 h durch ein zirkadianes „clock system“ kontrolliert, welches sich aus einer zentralen zirkadianen Uhr im suprachiasmatischen Nucleus (SCN) [4] und dezentralen Uhren in Leber, Darm und Fettgewebe zusammensetzt. Durch dieses wird die zirkadiane Expression verschiedener Enzyme, Hormone und Transportsysteme des Stoffwechsels [5] reguliert. Während das SCN vor allem durch den Zeitgeber Tageslicht gesteuert wird, stellt das Mahlzeitentiming einen wichtigen Zeitgeber für Uhren in peripheren Geweben dar [6].

Morgens versus abends

Erste Daten weisen darauf hin, dass der abendliche Verzehr von Mahlzeiten ungünstigere Stoffwechselantworten nach sich zieht als der morgendliche Verzehr. So bedingt der bevorzugte Verzehr von Energie am Abend bei Erwachsenen eine insgesamt höhere Tagesenergiezufuhr [7] und die Entstehung von Adipositas [8]. In

diesem Zusammenhang werden derzeit verschiedene Mechanismen diskutiert: Die tageszeitabhängige Ausschüttung verschiedener Sättigungshormone [9], eine Erhöhung des Hungerlevels über den Tag [10], langsamere Magen-Darm-Passagen am Abend sowie eine Verringerung der nahrungsinduzierten Thermogenese im Tagesverlauf [11].

DONALD Studie

Analysen von Daten der DONALD Studie an Kindern und Jugendlichen zeigten, dass Kinder im Wachstumsverlauf ihre Energieaufnahme vom Morgen in den Abend verlagern. Grundlage war eine Auswertung von 262 Teilnehmenden der Studie, die jeweils im Alter vom 3. bis zum 18. Lebensjahr regelmäßig 3-Tage-Wiegeprotokolle geführt hatten. Bei Jugendli-

chen (ab 11/12 Jahren) – nicht aber Kindern – begünstigte eine Präferenz für eine abendliche Energieaufnahme zudem eine höhere Tagesenergiezufuhr: ab dem Alter von 11/12 Jahren verzehrten diejenigen, die abends (nach 18 Uhr) mehr Energie zu sich nahmen als morgens (vor 11 Uhr) insgesamt am Tag mehr Energie ($p < 0,04$ für alle Altersgruppen ab 11/12 Jahren) [12].

Änderung in der Insulinsensitivität

Als weiterer Mechanismus für die ungünstigere Stoffwechselantwort auf abendliche Mahlzeiten wird die Verminderung der Insulinsensitivität im Tagesverlauf diskutiert, die sowohl bei Gesunden als auch bei Personen mit Prädiabetes zu beobachten ist [13, 14]. Erste Interventionsstudien an Gesunden und Menschen mit Prädiabetes zeigen, dass sich ein erhöhter Kon-

Zur Person



© Besim Mazhici

Prof. Dr. Anette E. Buyken

Public Health Nutrition
Institut für Ernährung
Konsum und Gesundheit; Fakultät für Naturwissenschaften
Universität Paderborn
Warburger Straße 100
33098 Paderborn
Deutschland
E-Mail: anette.buyken@uni-paderborn.de

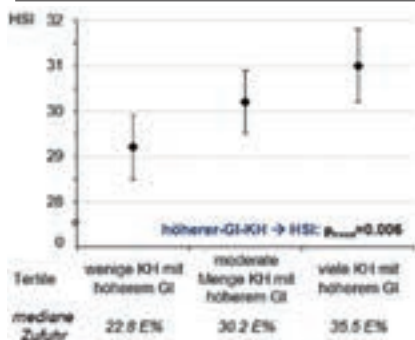


Abb. 1: Zusammenhang zwischen dem Konsum von Kohlenhydraten (KH) mit höherem glykämischen Index (GI > 55) am Abende (nach 18 Uhr) in der Adoleszenz und dem hepatischen Steatoseindex (HSI: je höher der Index, desto eher liegt eine Fettleber vor) im jungen Erwachsenenalter (n = 262 DONALD Teilnehmende). Adjustiert für Geschlecht, Alter bei Blutentnahme, frühkindliche und sozioökonomische Faktoren, Zufuhr gesättigter Fette am Abend. Diese Abbildung wurde in [17] open access erstveröffentlicht: <https://doi.org/10.3390/nu9060591>

sum von Kohlenhydraten (mit einer hohen Blutglukosewirksamkeit) am Abend ungünstiger auf verschiedene Parameter der glykämischen Kontrolle auswirkt als der Verzehr dieser (ungünstigeren) Kohlenhydrate am Morgen [15, 16].

Auch bei Jugendlichen

Eine weitere Analyse von Daten der DONALD Studie zeigte, dass sich diese ungünstigen Zusammenhänge wohl auch auf die Pubertät – einer Phase der physiologischen Insulinresistenz – erstrecken. In die Auswertung eingeschlossen wurden 252 DONALD-Probanden, die während der Pubertät mehrfach ein 3-Tage-Wiege-Ernährungs-Protokoll geführt hatten und im jungen Erwachsenenalter erneut untersucht wurden. Jugendliche, die im Alter von 9 bis 16 Jahren abends regelmäßig reichlich Kohlenhydrate mit höherem

glykämischen Index (d.h. einer höheren Blutzuckerwirksamkeit) verzehrten, waren demnach im jungen Erwachsenenalter insulinresistenter und hatten einen höheren Fettleberindex als diejenigen, die abends moderate Mengen an Kohlenhydrate mit höherem GI verzehrten (vgl. Abb. 1). Der Verzehr ungünstiger Kohlenhydrate am Morgen war hingegen nicht relevant [17].

Fazit

Insgesamt ist es für die langfristige Gesundheit daher relevant, wann Energie zugeführt wird und wann welche Kohlenhydratquellen verzehrt werden. Jugendliche sind in diesem Kontext eventuell besonders vulnerabel für eine höhere Gesamtenergiezufuhr, die sich aus einer bevorzugten Energiezufuhr in den Abendstunden ergibt. Allerdings dürfte die Vermeidung einer hohen Energiezufuhr am Abend für Jugendliche besonders schwer umsetzbar sein, da eine spätere Nahrungszufuhr meist sowohl sozial als auch chronobiologisch determiniert erscheint. Für die langfristige Diabetesprävention ist es in der Jugend vermutlich entscheidend, abends auf große Kohlenhydratportionen mit höherem GI zu verzichten.

LITERATUR

1. Javeed N, Matveyenko AV (2018) Circadian Etiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *Physiology (Bethesda)* 33:138-150.
2. Almoosawi S, Prynn CJ, Hardy R, et al (2013) Diurnal eating rhythms: association with long-term development of diabetes in the 1946 British birth cohort. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 23(10):1025-1030.
3. Garaulet M, Gómez-Abellán P, Alburquerque-Béjar JJ, et al (2013) Timing of food intake predicts weight loss effectiveness. *Int J Obes (Lond)* 37(4):604-611.
4. Froy O (2007) The relationship between nutrition and circadian rhythms in mammals. *Front Neuroendocrinol* 28(2-3):61-71.
5. Froy O (2010) Metabolism and circadian rhythms—implications for obesity. *Endocr Rev* 31(1):1-24.
6. Stokkan KA, Yamazaki S, Tei H, et al (2001) Entrainment of the circadian clock in the liver by feeding. *Science* 291:490-493.
7. de Castro JM (2004) The time of day of food intake influences overall intake in humans. *J Nutr* 134:104-111.
8. Bo S, Musso G, Beccuti G, et al (2014) Consuming more of daily caloric intake at dinner predisposes to obesity. A 6-year population-based prospective cohort study. *PLoS One* 9(9):e108467.
9. Arble DM, Bass J, Laposky AD, et al (2009) Circadian timing of food intake contributes to weight gain. *Obesity (Silver Spring)* 17:2100-2102.
10. Scheer FAJL, Morris CJ, Shea SA (2013) The internal circadian clock increases hunger and appetite in the evening independent of food intake and other behaviors. *Obesity (Silver Spring)* 21:421-423.
11. Goo RH, Moore JG, Greenberg E, et al (1987) Circadian variation in gastric emptying of meals in humans. *Gastroenterology* 93:515-518.
12. Diederichs T, Perrar I, Roßbach S, et al (2018) In adolescence a higher 'eveningness in energy intake' is associated with higher total daily energy intake. *Appetite* 128:159-166.
13. Saad A, Dalla Man C, Nandy DK, et al (2012) Diurnal pattern to insulin secretion and insulin action in healthy individuals. *Diabetes* 61:2691-2700.
14. Sonnier T, Rood J, Gimble JM et al (2014) Glycemic control is impaired in the evening in prediabetes through multiple diurnal rhythms. *J Diabetes Complications* 28(6):836-843.
15. Morgan LM, Shi JW, Hampton SM, et al (2012) Effect of meal timing and glycaemic index on glucose control and insulin secretion in healthy volunteers. *Br J Nutr* 108(7):1286-1291.
16. Kessler K, Hornemann S, Petzke KJ, et al (2017) The effect of diurnal distribution of carbohydrates and fat on glycaemic control in humans: a randomized controlled trial. *Sci Rep* 7:44170.
17. Diederichs T, Herder C, Roßbach S, et al (2017) Carbohydrates from Sources with a Higher Glycemic Index during Adolescence: Is Evening Rather than Morning Intake Relevant for Risk Markers of Type 2 Diabetes in Young Adulthood? *Nutrients* 9(6):591.

IMPRESSUM

Herausgeber und Verleger: Springer-Verlag GmbH, AT, Prinz-Eugen-Straße 8 – 10, 1040 Wien, Austria, Tel.: +43/1/330 24 15-0, Fax: +43/1/330 24 26; Internet: www.springer.at, www.SpringerMedizin.at; **Geschäftsführung:** Joachim Krieger, Juliane Ritt, Dr. Alois Sillaber; **Leitung Journale und Redaktionen:** Gabriele Hollinek; **Redaktion:** Prim. Dr. Herbert Kurz; **Redaktionssekretariat:** Susanna Hinterberger; **Produktion und Layout:** K&M Satz und Repro, Wiesbaden; **Leitung Verkauf Medizin:** Robert Seiwald; **Anzeigen:** Dipl.Tz. Elise Haidenthaler, Gabriele Popernitsch. Es gilt die Anzeigenpreisliste 2019; **Erscheinungsweise:** 10x jährlich; **Abonnement:** WMW-Skriptum ist eine Beilage zur Wiener Medizinischen Wochenschrift (WMW); Die aktuellen Preise finden Sie auf www.springer.com; **Verlagsort:** Wien; **Herstellungsort:** Linz; **Erscheinungsort:** Wien; **Verlagspostamt:** 1040 Wien P.b.b.; **ISSN Print:** 1613-3803; Band 16, Heft 10/2019; **Design:** Wojtek Grzymala; **Druck:** Friedrich Druck & Medien GmbH, Linz, Austria. Alle namentlich gekennzeichneten Beiträge spiegeln nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wider. Diese Beiträge fallen somit in den persönlichen Verantwortungsbereich des Verfassers. Die Redaktion übernimmt keine Haftung für unaufgefordert eingesandte Manuskripte. Mit „Sonderbericht“ oder „Advertorial“ gekennzeichnete Seiten sind entgeltliche Einschaltungen nach §26 Mediengesetz. **Allgemeiner Teil/Rechtliche Hinweise für Autoren:** Die Autorin/der Autor erklärt, dass ihr/sein Manuskript in dieser Form bislang nicht anderweitig veröffentlicht oder zur Veröffentlichung eingereicht wurde. Die Autorin/der Autor überträgt mit der Übergabe des fertigen Manuskripts und der Veröffentlichung in der Fachzeitschrift die notwendigen Nutzungsrechte zur Vervielfältigung und Verbreitung an den Verlag, insbesondere das Recht der Nutzung zu gewerblichen Zwecken durch Druck, Nachdruck, Verbreitung in elektronischer Form oder andere Verfahren und Medien durch Springer Nature. Die Autorin/der Autor holt, falls notwendig, die Nutzungsrechte an Texten und Bildern Dritter vor Übergabe des fertigen Manuskripts ein, eventuelle Ansprüche Dritter sind somit geklärt. **Hinweise zur Verwertung:** Die Zeitschrift sowie alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, auch auszugsweise, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen schriftlichen Zustimmung des Verlages. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Verarbeitung in elektronischen Systemen. **Produkthaftung:** Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften. Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen sind anhand anderer Literaturstellen oder der Packungsbeilage auf ihre Richtigkeit zu überprüfen. Der Verlag übernimmt hierfür keine Gewähr. **Eigentümer und Copyright-Inhaber:** © 2019 Springer-Verlag GmbH Austria, ein Teil von Springer Nature. Beilage zur Wiener Medizinischen Wochenschrift 15-16/2019.

Wissenschaftliche Daten zu Psyche und Diabetes

Fakt und Fake

Der Typ-2-Diabetes Mellitus (T2DM) ist eine Stoffwechsel-Erkrankung, deren Leitbefund die Hyperglykämie ist, die im Wesentlichen durch Funktionsstörungen des Insulins, dem zentralen Regelungs-hormon des Zuckerstoffwechsels im menschlichen Körper, hervorgerufen wird. Pathologische Prozesse in den β -Zellen der Langerhansschen Inseln im Pankreas können zu absolutem und relativem Insulinmangel und zu einer Insulin-Resistenz führen. Auf dem ersten Blick kaum vorstellbar, dass die Entstehung und der Verlauf des T2DM nachhaltig durch psychosoziale Stressfaktoren beeinflusst werden kann. Dementsprechend dominieren die klassischen somatischen Risikofaktoren (allen voran die Adipositas, die Hypertonie etc.) die diversen Prädiktionsmodelle zur Vorhersage eines inzidenten T2DM, und psychosoziale Stressfaktoren spielen hier bislang keine Rolle.

Zusammenhang mit „Sadness“ früh bemerkt

Interessanterweise hatte bereits in den Gründerzeiten der akademischen Medizin beispielsweise der Brite Thomas Willis (1674) bemerkt, dass bei seinen Diabetes-Patienten das Krankheitsbild klinisch häufig mit „*sadness or long sorrow and other depressions*“ vergeschwistert war. Der französische Internist und Chirurg Claude Bernard konnte bereits 1850 im Tierversuch durch eine Manipulation zentralnervöser Strukturen, die an der sympathisch-autonomen Regulation beteiligt sind, belegen, dass durch eine Sympathikus-Stimulierung die Kompensation einer insulin-induzierten Hyperglykämie hervorgerufen werden kann (R. Carnagarin et al. 2018).

Allerdings trat die Bedeutung einer zentralen Glukose-Homöostase (und damit die Bedeutung auslösender psychischer Risiken) nach der Entdeckung des Insulins in der zweiten Dekade des letzten Jahrhunderts deutlich in den Hintergrund und die Aufmerksamkeit richtete sich auf periphere Organe (Pankreas, Leber, Skelettmuskeln) in der Regulation der Glukose-Homöostase.

Zur Person



© HMGU

Prof. Dr. Karl-Heinz Ladwig

Institut für Epidemiologie (EPI)
Helmholtz Zentrum München
Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt
Ingolstädter Landstraße 1
85764 Neuherberg
Deutschland
E-Mail: ladwig@helmholtz-muenchen.de

Nachweis im 20. Jahrhundert

Erst in der letzten Dekade des 20. und in der ersten des 21. Jahrhunderts gelang es einer Reihe von Forschergruppen, mit Datensätzen von großen bevölkerungsweiten epidemiologischen Studien nachzuweisen, dass die initiale Vermutung von Thomas Willis empirisch Bestand hat: eine anhaltende depressive Stimmungslage ist ein messbarer und vor allem von somatischen konkurrierenden Risikofaktoren unabhängiger Prädiktor für inzidenten T2DM. Solide Metaanalysen belegen den Zusammenhang auf einem hohen Evidenzniveau. Depression tritt selten allein, sondern in Clustern mit Angststörungen und nicht selten sogar mit der Posttraumatischen Belastungsstörung (PTBS) auf. Weltweit sind Forschungsaktivitäten im Gange, um auch hier noch mehr Klarheit zu schaffen.

Alltagsstress

Klinisch mindestens so relevant wie die Bedeutung der klassischen affektiven Störungsbilder an der Diabetes-Entstehung und deren Beteiligung an einem komplikationsreichen Verlauf sind die eher alltagsbezogenen anhaltenden psychosozialen Stressfaktoren wie Arbeitsstress (inklusive Mobbing, Arbeitslosigkeit, Konflikte am Arbeitsplatz etc.), partnerschaftsbezogener Stress (einschließlich Trennung, Scheidung) und Stress in sozialen Beziehungen (Einsamkeit, soziale Isolation). Auch klinische Folgewirkungen von anhaltendem Stress und Grübelneigung,

insbesondere Schlafstörungen und mangelhafte physikalische Bewegung, sind als Risikofaktoren gut belegt.

Die Gründe dafür, warum solche psychosozialen Stressfaktoren eine so immense Bedeutung für die Krankheitsentstehung/Unterhaltung haben, sind gegenwärtig Gegenstand intensiver Forschung. Klar ist aber, dass es nicht eine Ursache gibt, sondern dass ein Bündel unterschiedlicher Faktoren für diese Assoziation verantwortlich ist. Hierzu zählen neben selbstschädigen Verhaltensweisen und Belastungen durch klassische metabolische Risikofaktoren, die bei Menschen unter psychischem Dauerstress praktisch regelhaft erhöht sind, auch direkte psychobiologische Mechanismen.

Eine Vielzahl von autonomen glukoregulatorischen Zentren vornehmlich in hypothalamischen Arealen tragen zu der sympathisch/parasympathischen Glukosefreisetzung bei und sorgen für eine Energiebilanz, die durch die kognitiv-emotionale Bewertung von Stresssituationen feingesteuert wird (Roh et al. 2016). Im engen „Zwiesgespräch“ (cross-talk) mit der autonomen Regulation steht die endokrine Steuerung. Hier gehört das Glukokortikoid Kortisol, ein direkter Gegenspieler des Insulins, zu den hauptverdächtigen Hormonen. Wichtig ist zu verstehen, dass eine akute Kortisolwirkung katabolisch und ein langandauernde Wirkung anabolische Bedeutung hat.

Psycho-affine Stressregulation der Energiebilanz ist bei weitem nicht auf das Glukokortikoid beschränkt. Eine Reihe von Hormonen (wie das Leptin, Ghrelin

und Adiponektin) beeinflussen das Ess-Verhalten und regulieren das Hungergefühl, und – einmal durch andauernden Stress aus dem Konzept gebracht, entfalten sie zusätzlich pleiotrope Wirkungen auf den metabolischen Umsatz und auf die Regulation weiterer Hormone, wie das Melatonin und das Oxytocin, die in einem komplexen Netzwerk an der Glukoseregulation beteiligt sind.

Immunsystem und Psyche

Ein weiterer bedeutsamer Kandidat für den hier diskutierten psycho-biologischen Zusammenhang ist das Immunsystem, bei dem insbesondere pro-/anti-inflammatorische Botenstoffe eine wichtige Rolle spielen. Ein Zusammenhang zwischen psycho-mentaler Stressbelastung und Immunantworten ist vielfach belegt, die Evi-

denzlage in der psychosozialen Diabetesforschung ist allerdings gegenwärtig noch unbefriedigend. ■

LITERATUR

Literatur beim Verfasser.

Susanne Kaser, Innsbruck

Gallensäurestoffwechsel

Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD) mit Insulinresistenz eng verbunden

Die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD) gilt als hepatische Manifestation des metabolischen Syndroms. Während systemische Insulinresistenz und Adipositas durch vermehrte Freisetzung von freien Fettsäuren zur Entstehung einer NAFLD führen können, bedingt andererseits eine Verfettung der Leber durch Interaktion mit der Insulin-Rezeptor-Aktivität eine verstärkte hepatische Insulinresistenz. Daraus ergibt sich, dass Insulinresistenz und NAFLD pathophysiologisch, aber auch therapeutisch eng miteinander verbunden sind. Mit Vertretern der Fibroblast Growth Factors (FGF)-Familie sind interessante neue Substanzen in der Behandlung des metabolischen Syndroms, aber auch der NAFLD in Entwicklung.

Fibroblast growth factor 19

Bariatrische Verfahren führen sehr rasch zu günstigen Effekten auf den Stoffwechsel, die durch die Gewichtsabnahme alleine nicht erklärt werden können. Neben Veränderungen der Mikrobiota zeigte sich in Studien auch, dass der Gallensäurestoffwechsel aufgrund der chirurgischen Intervention signifikant beeinflusst wird. Entsprechend wurde diskutiert, dass Gallensäuren einen wesentlichen Faktor bei der Entstehung von Übergewicht und der nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung spielen könnten. Von großem Interesse ist hier der Fibroblast growth factor 19 (FGF-19) (murin: FGF15), der bei Adipositas signifikant reduziert ex-

primiert wird (Bozadjieva N et al, Diabetes, 2018). Dabei handelt es sich um ein gastro-intestinales Hormon, das den Gallensäurehaushalt wesentlich beeinflusst. Gleichzeitig sind auch Insulin-ähnliche Effekte auf den Glukosestoffwechsel im Sinne einer Beeinflussung der Glykogensynthese und Glukoneogenese bekannt. Nach bariatrischer Operation kommt es zu einem signifikanten Anstieg von FGF-19 (bzw. FGF15 im Mausmodell), der mit einer deutlichen Gewichtsabnahme und Verbesserung der Glykämie assoziiert ist, wobei die zugrundeliegenden Mechanismen nicht exakt geklärt sind. Pharmakologisch ist FGF-19 selbst nicht nutzbar, da dies im Tierversuch mit einer gesteigerten Karzinogenese verbunden war. Im letzten Jahr wurden die Daten aus einer Phase-II-Studie mit einer nicht-karzerogen wirkenden FGF-19 Variante zur Behandlung einer nicht-alkoholischen Steatohepatitis publiziert (Harrison SA et al, Lancet, 2018). Etwa zwei Drittel der eingeschlossenen Patienten mit histo-

logisch gesicherter nicht-alkoholischer Steatohepatitis waren DiabetikerInnen. Nach 12-wöchiger Therapie zeigte sich bei mehr als ¾ der behandelten Patienten dosisabhängig eine mehr als 5%ige Reduktion des Leberfettgehalts, der mittels MRI evaluiert wurde. Als häufigste Nebenwirkungen zeigten sich neben Lokalreaktionen an der Einstichstelle gastrointestinale Symptome. In einer ebenso den Gallensäurestoffwechsel als Target betreffenden Studie konnten Trauner und Kollegen rezent zeigen (Traussnigg S et al, Lancet Gastroenterol Hepatol, 2019), dass höherdosierte Norursodesoxycholsäure bei Patienten mit nicht-alkoholischer Fettlebererkrankung zu einer signifikanten Abnahme der ALT Konzentration führt.

FGF-21

Einen anderen therapeutischen Angriffspunkt haben Sanyal et al. rezent für die Behandlung einer nicht-alkoholischen Fett-

Zur Person



© Picture People

Assoz. Prof.ⁱⁿ Priv.-Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Susanne Kaser

Universitätsklinik für Innere Medizin I
(Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie)
Department Innere Medizin
Medizinische Universität Innsbruck
Anichstraße 35
6020 Innsbruck
E-Mail: susanne.kaser@i-med.ac.at

lebererkrankung gewählt (Sanyal A et al, Lancet, 2019). In ihrer Studie untersuchten sie eine pegylierte Form von FGF-21 als zukünftige Therapieoption für die Behandlung einer nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung. Fibroblast growth factor 21 (FGF) ist ein hauptsächlich in der Leber gebildetes Hormon, das β Klotho abhängig zu einer Aktivierung der spezifischen FGF-Rezeptoren führt, die wiederum ubiquitär exprimiert werden (Staiger H et al, Endocr Rev, 2017). In Mäusen schützt die Gabe von FGF-21 vor Diät induzierter Adipositas, wirkt Insulin-sensibilisierend und reduziert den hepatischen Triglyzeridgehalt (Staiger H et al, Endocr Rev, 2017). Andererseits sind die zirkulierenden FGF-21 Spiegel sowohl bei Adipositas als auch bei Insulinresistenz und nicht-alkoholischer Fettlebererkrankung erhöht,

was für eine Resistenz gegen FGF-21 bei diesen Krankheitsbildern sprechen könnte.

Pegbelfermin

Bei Pegbelfermin handelt es sich um ein langwirksames FGF-21 Analogon, für das in früheren Studien eine Insulin-sensibilisierende Wirkung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 gezeigt wurde. Rezent publiziert wurde nun eine Phase-IIa-Studie mit Pegbelfermin bei übergewichtigen Patienten mit histologisch gesicherter NASH (Sanyal A et al, Lancet, 2018), etwa 1/3 der untersuchten Patienten waren Typ-2-DiabetikerInnen. Nach 16-wöchiger Therapie zeigte sich eine signifikante dosisabhängige 4-6%ige Abnahme des Leberfettgehalts, welches mittels MR-Un-

tersuchung quantifiziert wurde. Parallel dazu kam es zu einer Zunahme der Adiponektinspiegel. Der Fibrosegrad, der ebenso MR-basiert bestimmt wurde, zeigte verglichen mit Placebo keine Verbesserung in den FGF-21 behandelten Patienten.

Fazit

Zusammenfassend zeigen diese Studien mit FGF-19 und FGF-21 Analoga erfolgsversprechende Resultate in der Behandlung der NAFLD, die allerdings in länger dauernden und größeren Studien erst bestätigt werden müssen. ■

LITERATUR

Literatur bei der Verfasserin.

Sabine Hofer, Innsbruck

Time in range – the new target?

Metabolische Kontrolle bei Menschen mit Diabetes

HbA1c gilt als etablierter Parameter in der Einstufung der Qualität der metabolischen Kontrolle und wird für die Risikoeinschätzung für die Entwicklung von Diabetes-assoziierten mikro- und makrovaskulären Erkrankungen verwendet. Als durchschnittlicher Langzeitglukosewert korreliert der HbA1c gut mit Hyperglykämie und mittleren Glukosewerten, gibt aber keine Auskunft über Häufigkeit und Schwere von Hypoglykämien oder das Vorliegen von klinisch relevanten Glukoseschwankungen, der Glukosevariabilität.

Der Einsatz von kontinuierlichen Glukosemesssystemen (CGM) kann im ‚real time setting‘ Hypoglykämien, Hyperglykämien und Glukosevariabilität vermitteln und eine unmittelbare therapeutische Intervention ermöglichen. Die systematische Analyse von CGM Daten quantifiziert die Zeit, in der die Glukosespiegel **im**, **unterhalb** und **oberhalb** des definierten Zielbereiches gelegen sind (time in range – TIR, time above range – TAR, time below range – TBR). Die intensive Beschäftigung mit der systematischen analytischen Aufbereitung von durch

kontinuierliche Glukosemessungen erzeugten Daten hat Expertenforen dazu veranlasst, verschiedene metrische Variablen zu definieren, welche für die Interpretation und Erfassung der metabolischen Einstellung wesentlich sind. Im Konsensuspapier 2019 einigte man sich auf zehn Parameter, die für die klinische Versorgung von Patienten mit CGM Anwendung herangezogen werden sollten (Tab. 1).

Wie viele Tage für die Analyse?

CGM Downloads von 10 bis 14 Tagen geben einen repräsentativen Überblick über die Glukoseeinstellung. Damit können die Zeit im Zielbereich und Hyperglykämie (eher 10 Tage ausreichend) sowie die Zeit in Hypoglykämie und die Glukosevariabilität (eher 14 Tage notwendig) gut erfasst werden. Anhand dieser Aufzeichnungen kann ein sogenannter ‚estimated‘ HbA1c (eHbA1c) berechnet werden. Dieser sollte in etwa dem zu erwartenden, im Labor bestimmten HbA1c Wert entsprechen. Dies kann durchaus hilfreich sein, und für Pati-

Zur Person



Assoz. Prof.ⁱⁿ Priv.-Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Sabine Hofer
In Universitätsklinik für Pädiatrie I
Department für Kinder- und Jugendheilkunde
Medizinische Universität Innsbruck
Anichstraße 35
6020 Innsbruck
E-Mail: sabine.e.hofer@i-med.ac.at

enten in der Selbstanalyse ihrer Geräte und Daten eine gute Orientierung darstellen. Bei Auftreten von Diskrepanzen zwischen errechnetem eHbA1c und laborchemisch bestimmten HbA1c kann es jedoch zu Verwirrung beim Patienten und dem betreuenden Arzt führen. Aus diesem Grund wurde die zugrundeliegende Berechnungsformel für eHbA1c modifiziert und mit einem neuen Namen versehen. Diese neue Namensgebung sollte Verwechslungen zwischen laborchemisch bestimmten HbA1c und berechnetem HbA1c vermeiden.

GMI – Glukose Management Indikator

Diabetesexperten, gemeinsam mit Psychologen und Vertretern von Selbsthilfeorganisationen, haben sich darauf geeinigt, den Begriff ‚Glukose Management Indikator‘ (GMI) zu kreieren. Die für die Berechnung des GMI zugrundeliegenden mathematischen Formeln wurden in mehreren CGM Studien angewandt und validiert (z. B. ADAG [A1c-derived average glucose study], HypoDE Studie sowie in mehreren Dexcom Studien).

Die nun im Konsensus verwendete Formel lautet: $GMI(\%) = 3,31 + 0,02392 \times$ (mittlere Glukose in mg/dl) und ist als GMI Rechner unter www.jaeb.org/gmi und www.AGPpreport.org/agp/ zu finden.

Zeit im Zielbereich – Time in range (TIR)

Die Zeit im Zielbereich – ‚time in range‘ (TIR), definiert als Glukose zwischen 70 mg/dl und 180 mg/dl, wird in Prozent (%) angegeben und beschreibt, wie lange die Glukosewerte pro Tag im genannten Zielbereich gelegen waren. Flankiert wird TIR von der Zeit unterhalb des Zielbereiches – time below range (TBR) und der Zeit oberhalb des Zielbereiches – time above range (TAR), wobei jeweils zwei Abstufungen für Hypoglykämien und Hyperglykämien abgegrenzt wurden. Die zwei Abstufungen für die Hypoglykämie beschreiben Glukosewerte < 70 mg/dl (Level 1 Hypoglykämie) und Glukosewerte < 54 mg/dl (Level 2 Hypoglykämie), während für die Hyperglykämie Glukosewerte über 180 mg/dl (Level 1 Hyperglykämie) und > 250 mg/dl (Level 2 Hyperglykämie) definiert wurden.

Die entsprechenden Glukosebereiche werden in einem Farbmuster, welches an das Ampelsystem erinnert, dargestellt. In Grün wird der Zielbereich erfasst, in Gelb

TABELLE 1

Zehn standardisierte metrische Variablen für die Erfassung und Interpretation der metabolischen Kontrolle für die klinische Betreuung von Menschen mit CGM Messungen. Modifiziert nach [4].

1. Anzahl der CGM Tage (14 Tage empfohlen)	
2. Prozent der Zeit, in denen CGM tatsächlich verwendet wurde (70 % aus 14 Tagen empfohlen)	
3. Mittlere Glukose	
4. Glukose Management Indikator (GMI)	
5. Glykämische Variabilität (%GV) Ziel ≤ 36 %	
6. Zeit oberhalb des Zielbereiches (TAR): % der Glukosewerte und Zeit > 250 mg/dl	Level 2
7. Zeit oberhalb des Zielbereiches (TAR): % der Glukosewerte und Zeit 181–250 mg/dl	Level 1
8. Zeit im Zielbereich (TIR): % der Glukosewerte und Zeit 70–180 mg/dl	in range
9. Zeit unterhalb des Zielbereiches (TBR): % der Glukosewerte und Zeit 54–70 mg/dl	Level 1
10. Zeit unterhalb des Zielbereiches (TIR): % der Glukosewerte und Zeit < 54 mg/dl	Level 2

und Orange die beiden Stufen der Hyperglykämie, und zwei Nuancen der Alarmfarbe Rot symbolisieren die beiden Stufen der Hypoglykämie. Für diese wurde der allgemeine Konsens gefunden, dass die Häufigkeit von Werten < 54 mg/dl unter 1 % liegen sollte und die Zeit < 70 mg/dl 4 % nicht übersteigen sollte.

Die Diskussion, welche metabolische Einstellung für welche Patienten sinnvoll ist – analog zu den Diskussionen rund um HbA1c Ziele – führte dazu, vier Patientengruppen mit unterschiedlichen Zielvorgaben zu identifizieren: 1) Patienten mit Typ 1 und Typ 2 Diabetes, 2) ältere Menschen oder Menschen mit hohem Komplikationsrisiko, 3) schwangere Frauen mit Typ 1 Diabetes und 4) schwangere Frauen mit Gestationsdiabetes und Typ-2-Diabetes werden unterschieden.

Korrelation der neuen metrischen Variablen mit HbA1c und Komplikationen

Die Korrelation der TIR mit dem HbA1c, der mittleren Glukose, dem Ausmaß der Hyperglykämie und anderen glukosespezifischen Parametern ist hoch und wurde in mehreren Studien überprüft und berechnet. Time in Range hält auch einer Validierung als Outcome Parameter in klinischen Studien stand. So wurden anhand der 7-point Glukosemessungen im Rahmen der DCCT von 1983–1993 die Daten erneut analysiert und die Korrelation von Time in Range und diabetische Komplikationen (diabetische Retinopathie und Nephropathie) untersucht. Dabei zeigte sich, dass die Retinopathie Progressionsrate um 64 % pro 10 % Reduktion der TIR zunahm und die Hazard Rate für Mikroalbuminurie um 40 % pro 10 % Reduktion der TIR anstieg.

Zusammenfassung und Ausblick

Die Messung des HbA1c-Wertes galt bisher – trotz einiger bekannter Limitationen – als der ‚Goldstandard‘, um die metabolische Einstellung bei Menschen mit Diabetes zu beschreiben. Die zunehmende Verwendung von kontinuierlichen Glukosemesssystemen ermöglichen die Vermittlung von deutlich mehr Informationen. Die standardisierte systematische Datenanalyse konnte neue metrische Variablen definieren, um die metabolische Kontrolle von Menschen mit Diabetes unter Anwendung eines CGM einzuschätzen und in einer für die klinische Anwendung tauglichen Art zu interpretieren. Eine hohe Korrelation der neuen metrischen Maße untereinander mit dem HbA1c, als auch mit kardiovaskulären Outcome Parametern ist Grundvoraussetzung dafür, dass die neuen metrischen Maße künftig mehr und mehr ins klinische Diabetesmanagement übernommen werden.

Die rasant zunehmende Verwendung von kontinuierlichen Glukosemesssystemen im Alltag erfordert die Bereitschaft, eine systematische Analyse der CGM Daten nicht nur durch den Behandler, sondern in vermehrtem Maße auch vom Anwender selbst. Die notwendigen Instruktionen, wie und wie oft diese zahlreichen Daten zu lesen und zu interpretieren sind, und vor allem, welche therapeutischen Maßnahmen daraus abzuleiten sind, benötigt eine entsprechende Definition der Begrifflichkeiten, ausreichende Schulung und eine klare Festlegung der therapeutischen Handlungen mit dem betreuenden Diabetesteam. Ein regelmäßiges Erstellen eines ambulanten Glukose-reports (AGP Report), welcher alle hier beschriebenen metrischen Variablen erfasst und im Farbdigramm die individu-

elle metabolische Einstellung aufzeichnet, sollte künftig den Alltag in den Diabetesambulanz prägen.

LITERATUR

- 1. Bergenstal RM, Beck RW, Close KL, et al (2018)** Glucose Management Indicator (GMI): A New Term for Estimating A1C From Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care* 41:2275-2280.
- 2. Beck RW, Connor CG, Mullen DM, et al**

(2017) The fallacy of average: how using HbA1c alone to assess glycemic control can be misleading. *Diabetes Care* 40:994-999.

- 3. Beck RW, Bergenstal RM, Cheng P, et al (2019)** The Relationships between time in range, Hyperglycemia Metrics and HbA1c. *J Diabetes Sci Technol* 13(4):614-626.
- 4. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, et al (2019)** Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations from the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care* 42(8):1593-1603.

- 5. Riddlesworth TD, Beck RW, Gal RL, et al (2018)** Optimal Sampling duration for Continuous Glucose Monitoring to Determine Long Term Glycemic Control. *Diabetes Technol Ther* 20(4):314-316.
- 6. Beck RW, Bergenstal RM, Riddlesworth TD, et al (2019)** Validation of Time in Range as an Outcome Measure for Diabetes Clinical Trials. *Diabetes Care* 42(3):400-405.
- 7. Danne T, Nimri R, Battelino T, et al (2017)** International Consensus on use of continuous glucose monitoring. *Diabetes Care* 40(12):1631-1640.

Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8 der veröffentlichten Fachinformation.

Fachkurzinformation

Praluent® 75 mg Injektionslösung in einem Fertigpen, Praluent® 150 mg Injektionslösung in einem Fertigpen

Qualitative und Quantitative Zusammensetzung: Ein Fertigpen zur einmaligen Anwendung enthält 75 mg/150 mg Alirocumab in 1 ml Lösung. Alirocumab ist ein humaner monoklonaler IgG1-Antikörper, der mittels rekombinanter DNA-Technologie aus Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO-Zellen) gewonnen wird. • **Liste der sonstigen Bestandteile:** Histidin, Saccharose, Polysorbat 20, Wasser für Injektionszwecke. • **Anwendungsgebiete:** Primäre Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie Praluent ist, begleitend zu einer Diät, angezeigt zur Behandlung bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht-familiäre) oder gemischter Dyslipidämie: – in Kombination mit einem Statin oder mit einem Statin und anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien bei Patienten, die mit einer maximal verträglichen Statin Therapie die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen, oder – als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien bei Patienten mit einer Statin-Unverträglichkeit oder wenn Statine kontraindiziert sind. Bestehende atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung Praluent ist angezeigt bei Erwachsenen mit bestehender atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos durch Verringerung der LDL-C-Werte zusätzlich zur Korrektur anderer Risikofaktoren: – in Kombination mit einer maximal verträglichen Statin-Therapie mit oder ohne anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien oder – als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien bei Patienten mit einer Statin-Unverträglichkeit oder wenn Statine kontraindiziert sind. Zu Studienergebnissen bezüglich der Wirksamkeit auf LDL-C, kardiovaskuläre Ereignisse und die untersuchten Populationen siehe die Fachinformation. • **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile • **Inhaber der Zulassung:** sanofi-aventis groupe, 54, rue La Boétie, F – 75008 Paris, Frankreich • **Örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers:** sanofi-aventis GmbH, 1220 Wien, Österreich • **Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. • **Pharmakotherapeutische Gruppe/ATC-Code:** Andere Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, ATC-Code: C10AX14 • **Stand der Information:** März 2019.

Weitere Angaben zu den besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie den ggf. Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

FACHKURZINFORMATION BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTEL: Jardiance 10 mg Filmtabletten, Jardiance 25 mg Filmtabletten

Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jardiance 10 mg Filmtabletten Jede Tablette enthält 10 mg Empagliflozin. **Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:** Jede Tablette enthält Lactose-Monohydrat entsprechend 154,3 mg Lactose. Jede Tablette enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg), d.h. sie ist nahezu „natriumfrei“. **Jardiance 25 mg Filmtabletten** Jede Tablette enthält 25 mg Empagliflozin. **Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:** Jede Tablette enthält Lactose-Monohydrat entsprechend 107,4 mg Lactose. Jede Tablette enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg), d.h. sie ist nahezu „natriumfrei“. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antidiabetika, Andere Antidiabetika, exkl. Insuline, **ATC-Code:** A10BK03. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Tablettenkern: Lactose-Monohydrat, Mikrokristalline Cellulose, Hypromellose, Croscarmellose-Natrium, Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat. **Tablettenüberzug:** Hypromellose, Titandioxid (E171), Talkum, Macrogol (400), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172) **Anwendungsgebiete:** Jardiance wird zur Behandlung von Erwachsenen mit nicht ausreichend behandeltem Typ-2-Diabetes mellitus als Ergänzung zu Diät und Bewegung angewendet- als Monotherapie, wenn Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird- zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes. Zu Studienergebnissen im Hinblick auf Kombinationen, die Wirkung auf Blutzuckerkontrolle und kardiovaskuläre Ereignisse sowie die untersuchten Populationen siehe Fachinformation. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der genannten sonstigen Bestandteile. **INHABER DER ZULASSUNG:** Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173, D-55216 Ingelheim am Rhein, Deutschland. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rp, apothekenpflichtig. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.** Zusätzliche medizinische Informationen erhalten Sie telefonisch unter 01/80105-7870 bzw. per e-Mail unter MEDmedicalinformation.AT@boehringer-ingelheim.com **Stand der Fachkurzinformation:** Februar 2019

FACHKURZINFORMATION BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTEL:

Synjardy 5 mg/850 mg Filmtabletten, Synjardy 5 mg/1.000 mg Filmtabletten, Synjardy 12,5 mg/850 mg Filmtabletten, Synjardy 12,5 mg/1.000 mg Filmtabletten

Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Synjardy 5 mg/850 mg Filmtabletten. Jede Tablette enthält 5 mg Empagliflozin und 850 mg Metforminhydrochlorid. Synjardy 5 mg/1.000 mg Filmtabletten. Jede Tablette enthält 5 mg Empagliflozin und 1.000 mg Metforminhydrochlorid. Synjardy 12,5 mg/850 mg Filmtabletten. Jede Tablette enthält 12,5 mg Empagliflozin und 850 mg Metforminhydrochlorid. Synjardy 12,5 mg/1.000 mg Filmtabletten. Jede Tablette enthält 12,5 mg Empagliflozin und 1.000 mg Metforminhydrochlorid. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Synjardy 5 mg/850 mg Filmtabletten und Synjardy 5 mg/1.000 mg Filmtabletten. Tablettenkern: Maisstärke, Copovidon (K-Wert nominal 28), Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat. **Tablettenüberzug:** Hypromellose, Macrogol 400, Titandioxid (E171), Talkum, Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172). Synjardy 12,5 mg/850 mg Filmtabletten und Synjardy 12,5 mg/1.000 mg Filmtabletten. Tablettenkern: Maisstärke, Copovidon (K-Wert nominal 28), Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat. **Tablettenüberzug:** Hypromellose, Macrogol 400, Titandioxid (E171), Talkum, Eisen(III)-oxid (E172), Eisen(III)-oxid (E172). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antidiabetika, Kombinationen mit oralen Antidiabetika, **ATC-Code:** A10BD20. **Anwendungsgebiete.** Synjardy ist zur Behandlung von Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes mellitus zusätzlich zu Diät und Bewegung angezeigt- bei Patienten, die unter ihrer maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend eingestellt sind- in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes, bei Patienten, die mit Metformin und diesen Arzneimitteln nicht ausreichend eingestellt sind- bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Empagliflozin und Metformin in Form getrennter Tabletten behandelt werden. Studienergebnisse im Hinblick auf Kombinationen, die Wirkung auf Blutzuckerkontrolle und kardiovaskuläre Ereignisse sowie die untersuchten Populationen, siehe Fachinformation. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile. • Jede Art von akuter metabolischer Azidose (z. B. Laktatazidose, diabetische Ketoazidose). • Diabetisches Präkoma. • Schwere Niereninsuffizienz (GFR < 30 ml/min). • Akute Erkrankungen mit einer möglichen Veränderung der Nierenfunktion, wie Dehydratation, schwere Infektion, Schock. • Erkrankungen, die eine Gewebephypoxie verursachen können (insbesondere akute Erkrankungen oder die Verschlechterung chronischer Erkrankungen), wie dekompensierte Herzinsuffizienz, respiratorische Insuffizienz frischer Myokardinfarkt, Schock. • Leberfunktionsstörung, akute Alkoholvergiftung, Alkoholisismus. **INHABER DER ZULASSUNG:** Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Deutschland. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rp, apothekenpflichtig. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.** Zusätzliche medizinische Informationen erhalten Sie telefonisch unter 01/80105-7870 bzw. per e-Mail unter MEDmedicalinformation. AT@boehringer-ingelheim.com **Stand der Fachkurzinformation:** März 2017

ESC-Highlight: Dapagliflozin reduziert Mortalität und Klinikeinweisungen bei Herzinsuffizienz

Der SGLT2-Hemmer Dapagliflozin hat sich bei Herzinsuffizienz als sehr wirksam erwiesen: Klinikeinweisungen wegen sich verschlechternder Herzschwäche und die kardiovaskuläre Mortalität wurden in der DAPA-HF-Studie signifikant reduziert – auch bei Patienten ohne Diabetes.

In der Phase-III-Studie DAPA-HF (Dapagliflozin And Prevention of Adverse-outcomes in Heart Failure) hat der bislang als Blutzuckersenkler bei Typ-2-Diabetes genutzte SGLT2-Hemmer Dapagliflozin seinen therapeutischen Nutzen bei Herzinsuffizienz mit reduzierter Auswurfraction (HFrEF: Heart Failure with reduced Ejection Fraction) eindrucksvoll unter Beweis gestellt. Damit gibt es bei dieser Indikation nun eine neue Therapieoption zur Prognoseverbesserung, von der auch Herzinsuffizienz-Patienten ohne Diabetes profitieren, so Studienleiter Prof. John McMurray von der University of Glasgow. Er hat die Ergebnisse beim Kongress der europäischen Kardiologengesellschaft ESC in Paris vorgestellt.

Das Risiko für den primären Studienendpunkt (klinische Verschlechterung der Herzinsuffizienz und kardiovaskuläre Mortalität) wurde durch Dapagliflozin im Vergleich zu Placebo relativ um 26 % reduziert. Im Follow-up-Zeitraum von 18 Monaten war die Inzidenzrate für diese Ereignisse mit 16,3 vs. 21,2 % in der Dapagliflozin-Gruppe signifikant niedriger als in der Placebo-Gruppe (Hazard Ratio [HR] 0,74; 95 %-Konfidenzintervall [KI] 0,65–0,85; $p < 0,00001$). Auch die Herzinsuffizienz-Symptomatik wurde deutlich verbessert, berichtete McMurray.

Auch die separaten Analysen beider Komponenten des primären Endpunktes ergaben jeweils signifikante Reduktionen durch Dapagliflozin. So wurde das Risiko für Ereignisse im Zusammenhang mit einer Herzinsuffizienz-Verschlechterung (ungeplante Klinikeinweisungen, notfallmäßiger Kontakt mit nachfolgender intravenöser Therapie) relativ um 30 % gesenkt (Inzidenz: 10,0 vs. 13,7 %; HR 0,70; 95 %-KI 0,59–0,83; $p < 0,00004$). Den größten Anteil daran hatte die relative Reduktion von Klinikeinweisungen infolge sich verschlechternder Herzinsuffizienz um 30 % durch

Dapagliflozin (9,7 vs. 13,4 %; HR 0,70; 95 %-KI 0,59–0,83; $p < 0,001$).

Die Rate für die kardiovaskuläre Mortalität wurde von 11,5 % (Placebo) auf 9,6 % gesenkt, was einer signifikanten relativen Risikoreduktion um 18 % entspricht (HR 0,82; 95 %-KI 0,69–0,98; $p = 0,029$). Und auch die Gesamtmortalität nahm unter Dapagliflozin signifikant um 17 % ab (11,6 vs. 13,9 %; HR 0,83; 95 %-KI 0,71–0,97).

Auch Patienten ohne Diabetes profitierten von der Therapie

Damit sei nach fünf Jahren erstmals wieder eine Therapie gefunden worden, die das Sterberisiko bei Herzinsuffizienz nachweislich reduziert, betonte McMurray. Dies sei ein „wichtiger Durchbruch“ für Patienten mit einer „schrecklichen Erkrankung“.

McMurray bewertete die gezeigten relativen und absoluten Risikoreduktionen als „substanziell“ und „klinisch bedeutsam“. Diese Risikoreduktionen seien in allen wichtigen Subgruppen einschließlich Patienten mit und ohne Diabetes konsistent nachweisbar. Die Verträglichkeit von Dapagliflozin sei gut, die Rate an Therapieabbrüchen niedrig gewesen.

SGLT2-Hemmer hatten zuvor schon in Studien bei Patienten mit Diabetes günstige Effekte auf die Entwicklung einer Herzinsuffizienz gezeigt. DAPA-HF ist die erste große Endpunktstudie, in der ein SGLT2-Hemmer auf Wirksamkeit und Sicherheit speziell in der Behandlung von Patienten mit manifester Herzinsuffizienz mit und ohne Typ-2-Diabetes geprüft worden ist.



Quelle: Cardio News AUSTRIA 2019; 7(6-7): 9

Wirkungen auf Basis einer exzellenten Standardtherapie

In der Studie waren 4.744 Patienten (mittleres Alter 66 Jahre, 23 % Frauen) mit symptomatischer Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse II–IV) auf Basis einer eingeschränkten systolischen Funktion (linksventrikuläre Auswurfraction ≤ 40 %) und erhöhten NT-proBNP-Werten einer Behandlung mit Dapagliflozin (10 mg/Tag) oder Placebo additiv zu einer exzellenten Standardtherapie zugeteilt worden. So wurden 94 % aller Studienteilnehmer bereits mit einem ACE-Hemmer, AT₁-Rezeptorblocker oder Angiotensinrezeptor-Nepriylsininhibitor (ARNI), 96 % mit einem Betablocker und 71 % mit einem Mineralkortikoid-Rezeptorantagonisten (MRA) behandelt.

Von den Studienteilnehmern hatten 42 % einen diagnostizierten und 3 % einen bis dato unerkannten Typ-2-Diabetes (HbA1c $\geq 6,5$ %). Von den übrigen Teilnehmern wurden 67 % als Personen mit „Prä-Diabetes“ (HbA1c $\geq 5,7$ %) klassifiziert, weitere 33 % hatten normale HbA1c-Werte.

Peter Overbeck ■